



Facteurs prédictifs de rechute au cours des vascularites associées aux ANCA

M. Samson, H. Devilliers, X. Puéchal, C. Pagnoux, P. Cohen, L. Mouthon,

B. Terrier & L. Guillevin pour le GFEV

Réunion annuelle du GFEV – 27 avril 2017



Fréquence des rechutes au cours des VAA

- **RAVE** ¹
 - À 18 mois : **32%** (bras RTX) et **39%** (bras AZA)
- **CYCAZAREM** ²
 - À 18 mois : **15,5%** (bras AZA) vs **13,7 %** (bras CYC)
- **WEGENT** ³
 - À 28 mois : **36%** (AZA) vs **33%** (MTX)
- **MAINRITSAN 1** ⁴
 - Rechutes majeures à 28 mois : **29%** (AZA) vs **5%** (RTX)
 - Rechutes majeures à 60 mois : **51%** (AZA) vs **28%** (RTX)
- **CORTAGE** ⁵
 - À 36 mois : **44%** (low dose) vs **29%** (standard)

1 – Stones J et al. *New Engl J Med* 2010

2 – Jayne D et al. *N Engl J Med* 2003

3 – Pagnoux C et al. *N Engl J Med* 2008

4 – Guillevin L. et al. *N Engl J Med* 2015

5 – Pagnoux C et al. *Arthritis & Rheumatol* 2015

Facteurs associés à la survenue d'une rechute

Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Michael Walsh,¹ Oliver Flossmann,² Annelies Berden,³ Kerstin Westman,⁴ Peter Höglund,⁴
Coen Stegeman,⁵ and David Jayne,⁶ on behalf of the European Vasculitis Study Group

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 64, No. 2, February 2012, pp 542–548
DOI 10.1002/art.33361
© 2012, American College of Rheumatology

○ Suivi long terme de 4 essais thérapeutiques :

Trial (ref.)	Included disease stage	Creatinine, μ moles/liter	Induction treatment	Maintenance treatment
NORAM (9)	Early systemic	<150	MTX vs. oral CYC	MTX vs. oral CYC
CYCAZAREM (8)	Generalized	<500	Oral CYC	Oral CYC vs. AZA
CYCLOPS (10)	Generalized	<500	IV CYC vs. oral CYC	AZA
MEPEX (11)	Severe	$\geq$ 500	PE + oral CYC vs. IVMP + oral CYC	AZA

○ 535 patients dont

- 53% de GPA
- Créatininémie moyenne = **203 μ mol/L**
- 1804 patient-année

Risk Factors for Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Michael Walsh,¹ Oliver Flossmann,² Annelies Berden,³ Kerstin Westman,⁴ Peter Höglund,⁴
Coen Stegeman,⁵ and David Jayne,⁶ on behalf of the European Vasculitis Study Group

- **38%** avec ≥ 1 rechute(s)
- **25%** de décès

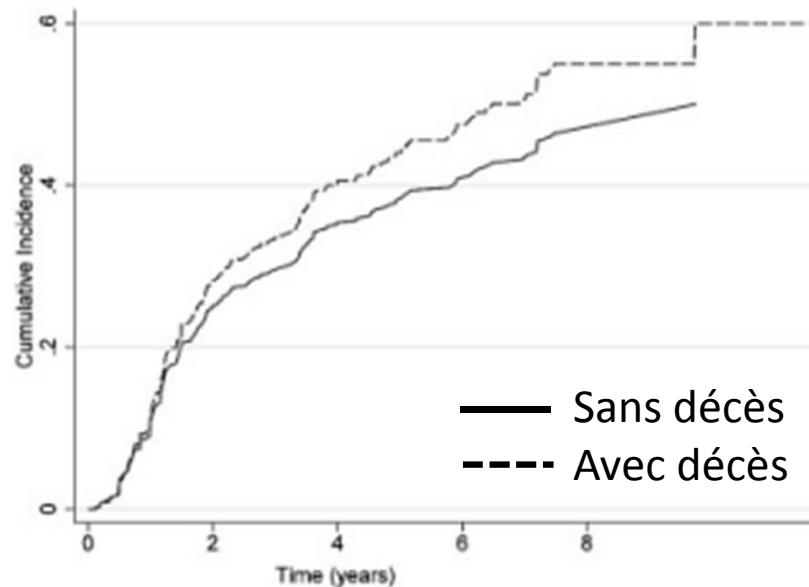


Figure 1. Unadjusted cumulative incidence (solid line) and 1 – Kaplan-Meier estimate (dashed line) of relapse in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.

Facteurs de risque de rechute

Anti PR3 positifs (HR=1,62)

Atteinte cardiovasculaire (HR=1,59)

Créatinine > 200 $\mu\text{mol/L}$ (HR=0,39)

Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission

Rheumatology 2010;49:2181–2190
doi:10.1093/rheumatology/keq244
Advance Access publication 31 July 2010

Carole Pierrot-Deseilligny Despujol^{1,2}, Jacques Pouchot², Christian Pagnoux²,
Joël Coste³ and Loïc Guillevin¹

- 174 GPA inclus dans 2 essais thérapeutiques
- Analyse des facteurs prédictifs de rechute chez 152 patients :

Baseline predictors	HR (95% CI)	P-value
Model testing classical clinical and laboratory features		
Age (increase by 10 years)	1.4 (1.1–1.7)	0.007
c-ANCA	2.1 (1.1–4.3)	0.04
Glomerular filtration rate <30 ml/min	0.4 (0.2–0.8)	0.01
Cardiac involvement	2.9 (1.3–6.5)	0.008
Upper respiratory tract involvement	1.1 (0.5–2.2)	0.86
Kidney involvement	1.0 (0.5–2.0)	0.94
Lung involvement	1.4 (0.7–2.6)	0.38

Predictors of Treatment Resistance and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

A Study of 439 Cases in a Single Chinese Center

Zhi-Ying Li, Dong-Yuan Chang, Ming-Hui Zhao, and Min Chen

**Beaucoup de
vascularites
MPO+**

- **439 patients**, monocentrique
- Etude des facteurs associés aux échecs et rechutes
- **Critères d'exclusion :**
 - **ANCA négatifs**
 - Vascularite secondaire
 - Comorbidité rénale
 - **EGPA et PAN**
- **Traitement :**
 - Induction = CS + CYC (IV ou PO)
 - Entretien = CS + AZA

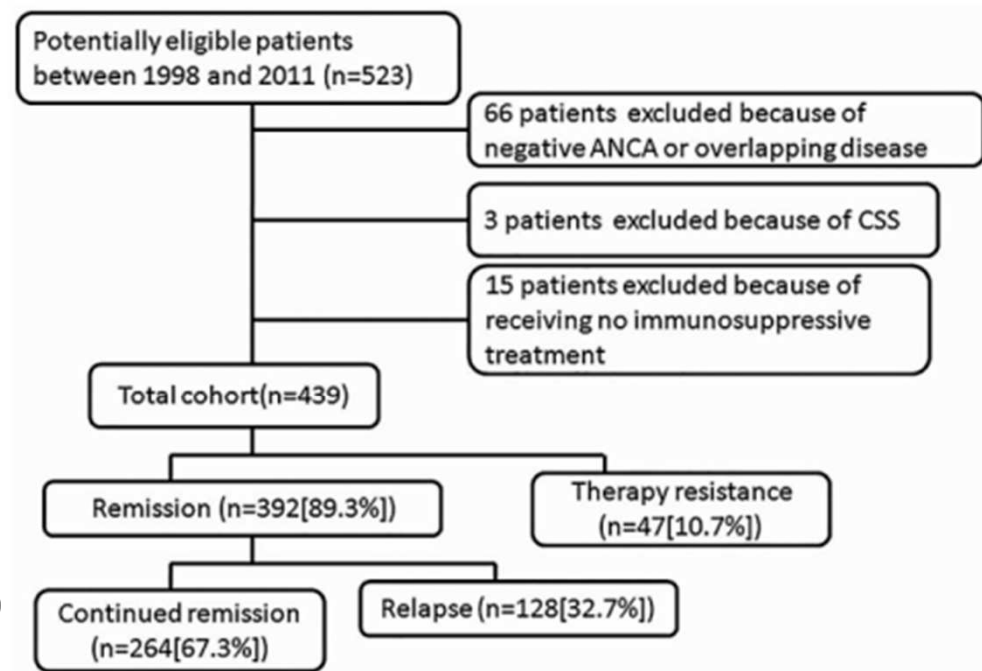


Figure 1. Study recruitment/inclusion process and patient outcomes. ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody; CSS = Churg-Strauss syndrome.

Predictors of Treatment Resistance and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

A Study of 439 Cases in a Single Chinese Center

Zhi-Ying Li, Dong-Yuan Chang, Ming-Hui Zhao, and Min Chen

○ Relapses (32,7%)

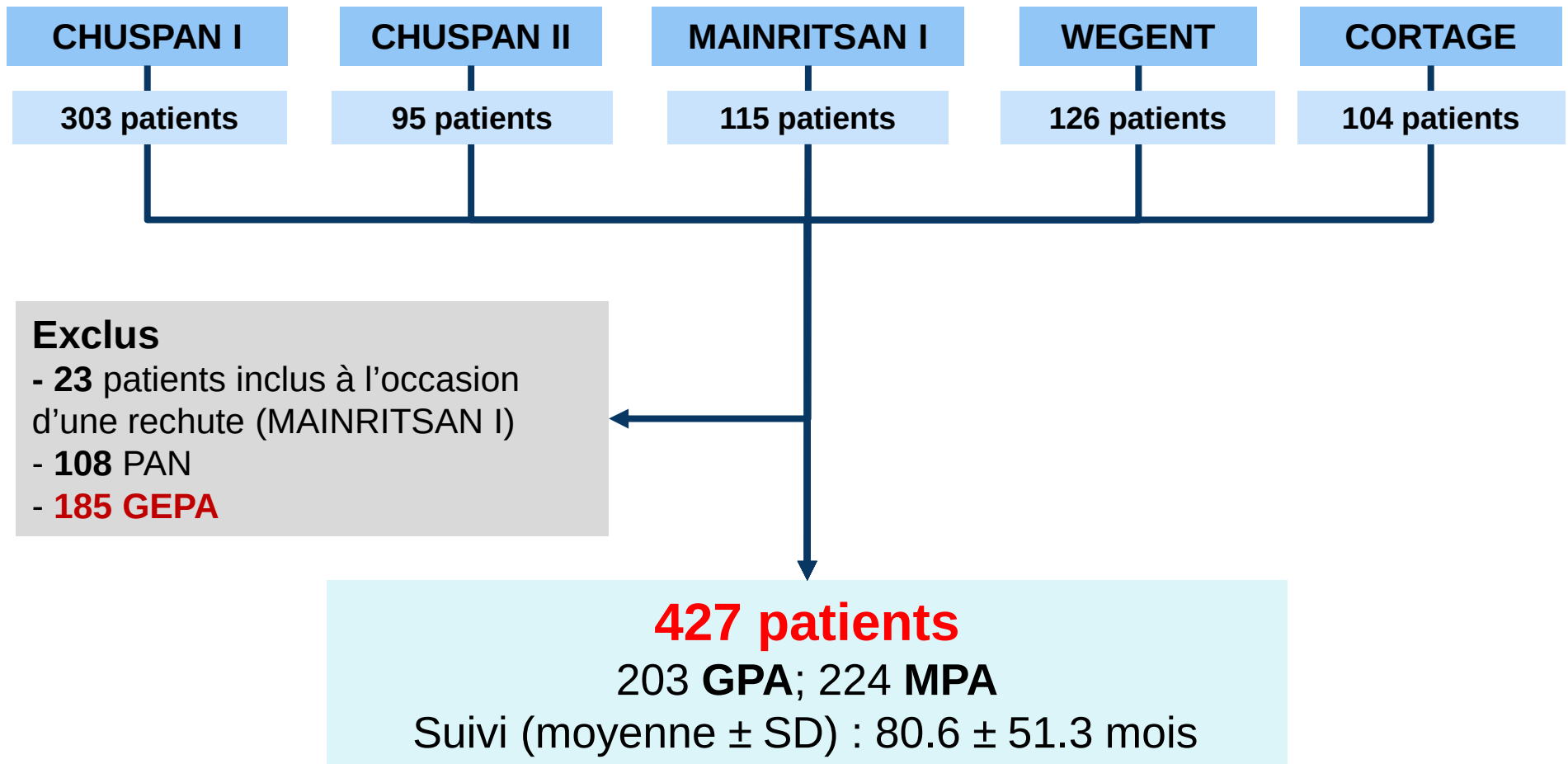
Table 3. Predictors of relapse in patients with AAV in whom remission was achieved (n = 392)*

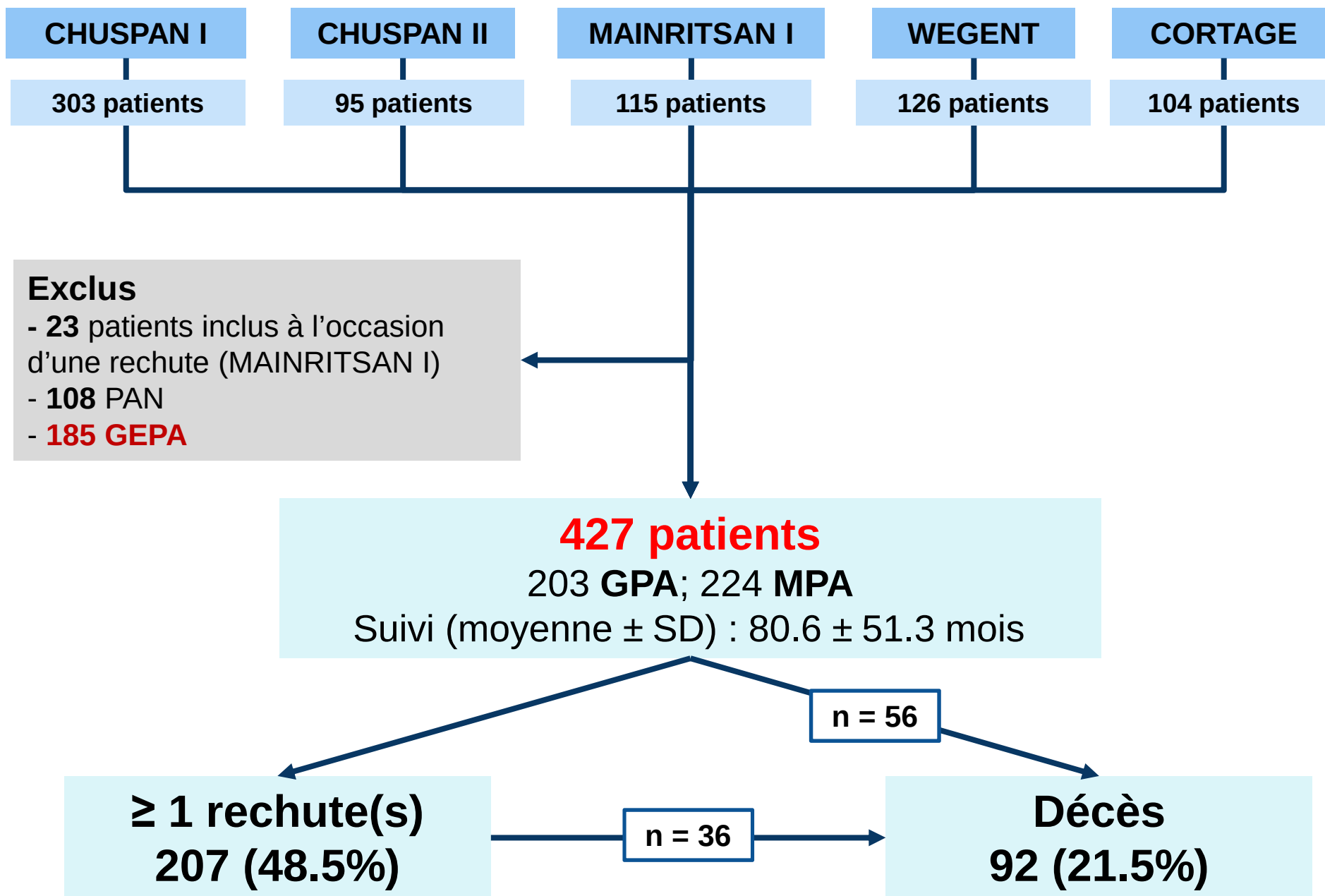
Predictor	<i>P</i>	HR (95% CI)
Sex, male vs. female†	0.923	0.981 (0.664–1.450)
Age, per year	0.887	0.999 (0.983–1.015)
ANCA specificities, anti-PR3 vs. anti-MPO‡	0.188	1.468 (0.829–2.598)
Lung involvement§	0.021	1.768 (1.088–2.872)
Initial serum creatinine level, mg/dl	0.009	0.925 (0.872–0.981)
CRP, mg/liter	0.095	1.003 (1.000–1.006)

Objectif

Quelles sont les caractéristiques clinico-biologiques, présentes lors du diagnostic de VAA, qui sont associées au risque de rechute de VAA ?

→ Construction d'un **score prédictif de rechute**





Caractéristiques au diagnostic

	MPA (n=224)	GPA (n=203)	<i>P</i>
Suivi (mois)	76 ± 55	86 ± 47	0.038
Age au diagnostic (années)	65 ± 15	59 ± 14	<0.001
FFS 1996 ≥ 1	54%		

Caractéristiques au diagnostic

	MPA (n=224)	GPA (n=203)	<i>P</i>
Signes rhumatologiques	68%	65%	NS
Signes cutanés	44%	37%	NS
Signes ORL	20%	85%	<0.001
Signes pulmonaires	45%	77%	<0.001
Nodules pulmonaires	4%	53%	<0.001
Hémorragie alvéolaire	13%	14%	NS
Atteinte rénale	69%	73%	NS
Atteinte SNP	50%	22%	<0.001
Atteinte SNC	2%	8%	0.004
Atteinte cardiaque	13%	15%	NS
Signes digestifs	21%	12%	0.009
Atteinte ophtalmologique	4%	30%	<0.001

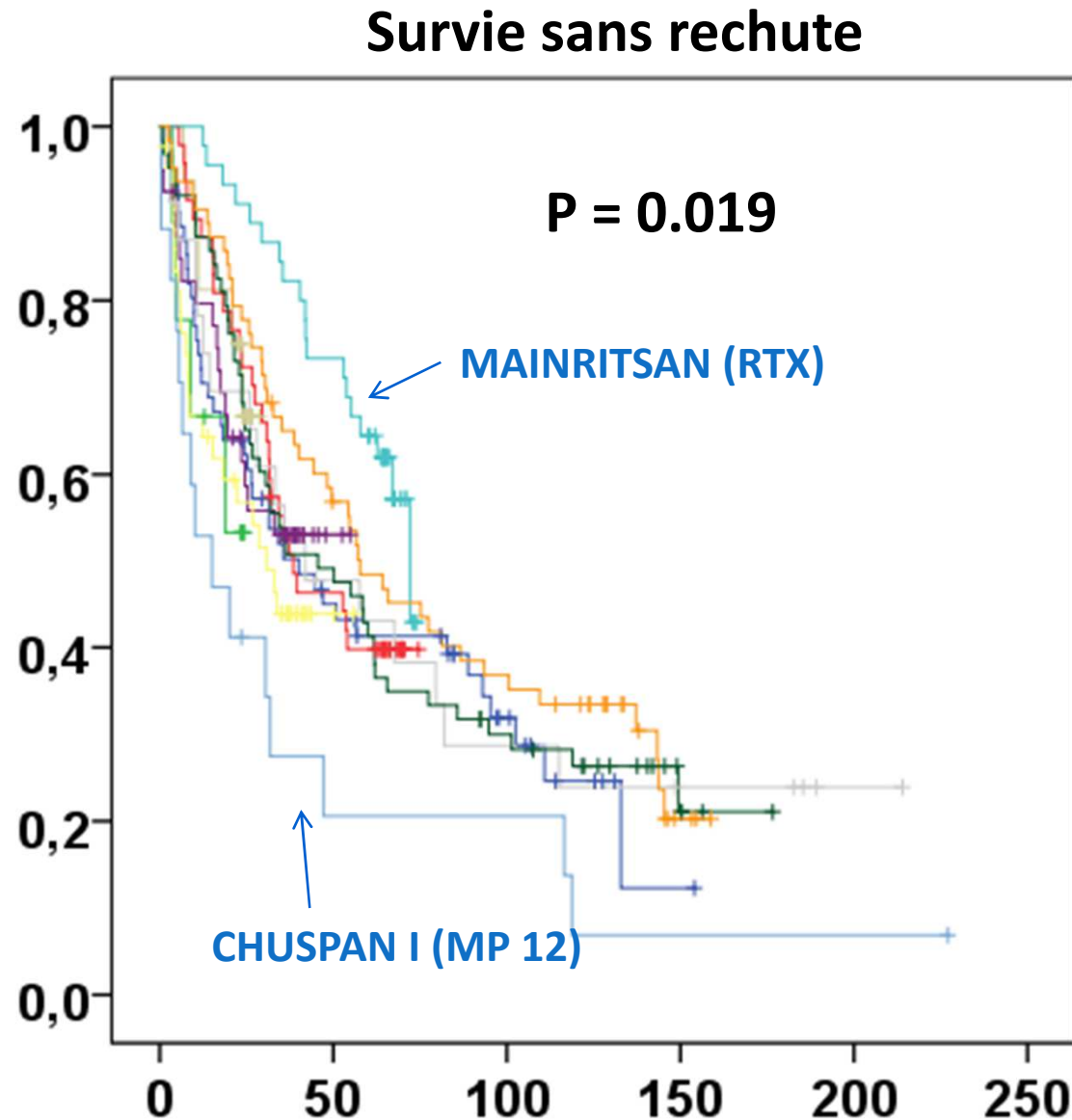
Caractéristiques au diagnostic

	MPA (n=224)	GPA (n=203)	<i>P</i>
Créatinine (μmol/L)	186 ± 183	182 ± 192	NS
ANCA	79%	92%	<0.001
ELISA			<0.001
Anti-MPO	71%	13%	
Anti-PR3	5%	77%	

Traitement (protocoles)

	MPA (n=224)	GPA (n=203)
CHUSPAN BP	61 (27%)	0 (0%)
CHUSPAN 2 (AZA)	9 (4%)	0 (0%)
CHUSPAN 2 (PLA)	16 (7%)	0 (0%)
CORTAGE (conv)	26 (12%)	14 (7%)
CORTAGE (light)	21 (9%)	22 (11%)
MAINRITSAN 1 (AZA)	14 (6%)	33 (16%)
MAINRITSAN 1 (RTX)	7 (3%)	38 (19%)
CHUSPAN MP (12 CYC)	23 (10%)	0 (0%)
CHUSPAN MP (6 CYC)	17 (8%)	0 (0%)
WEGENT (AZA)	15 (7%)	48 (24%)
WEGENT (MTX)	15 (7%)	48 (24%)

Effet du traitement sur le risque de rechute



Méthode

Risque conditionnel de rechute (univarié puis multivarié)

Modèle de Fine & Gray ¹

- Stratifié sur **protocole + bras de randomisation**
- Modélisation de **2 risques concurrents** :
 - **Rechute (toutes rechutes et rechutes sévères)**
 - **Décès**

1 - Fine JP, Gray RJ. Journal of the American Statistical Association 1999; 94:496-509

Résultats (toutes rechutes)

*Population de référence :
60 à 65 ans

Univarié

Hazard ratio

P

Age >65 ans *

Age ≤60 ans *

MPA (vs. GPA)

Péricardite

Nodules pulmonaires

Signes ophtalmologiques

Créatinine >200μmol/L

Présence d'ANCA

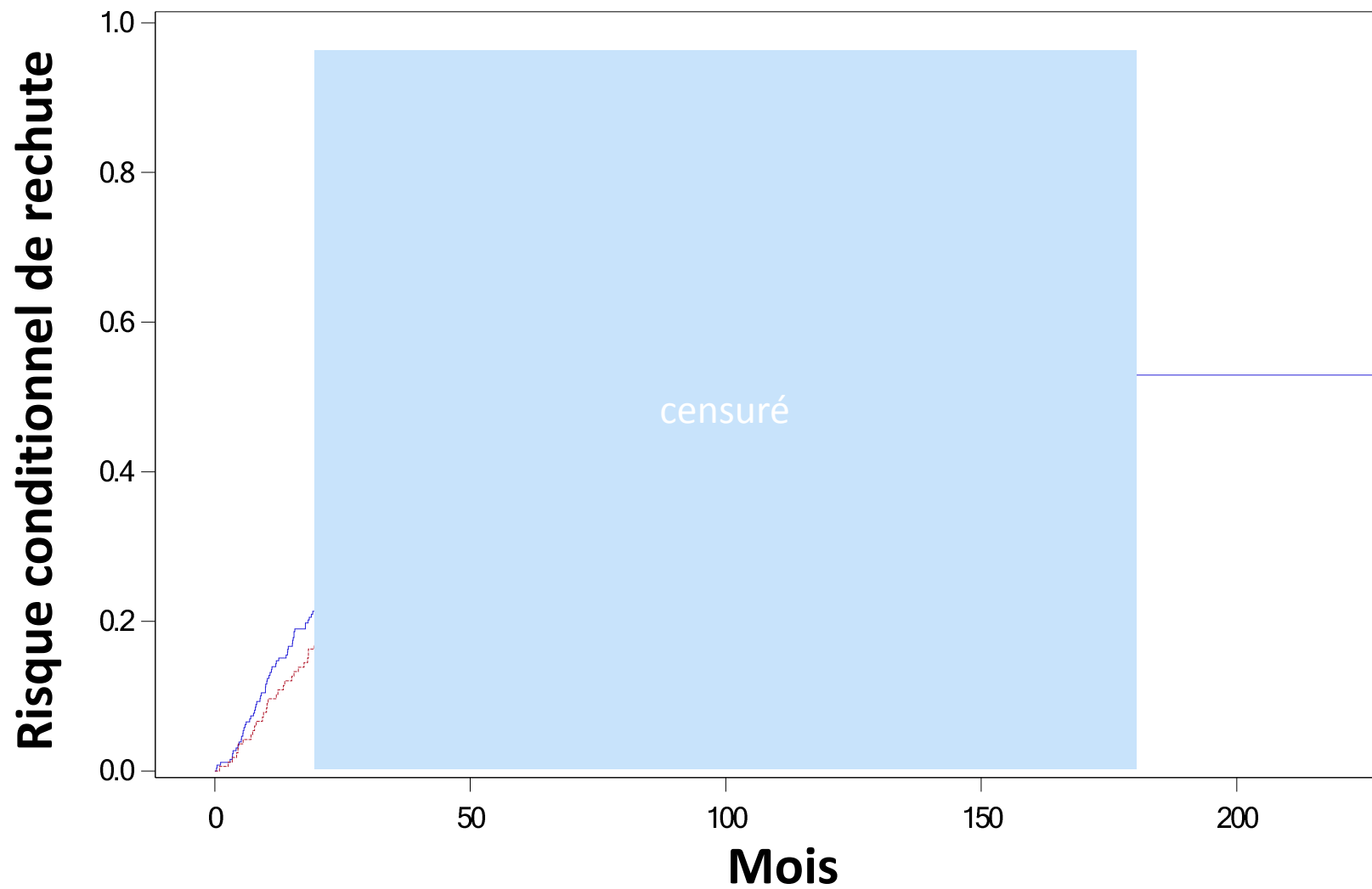
Anti-PR3

Anti-MPO

censuré

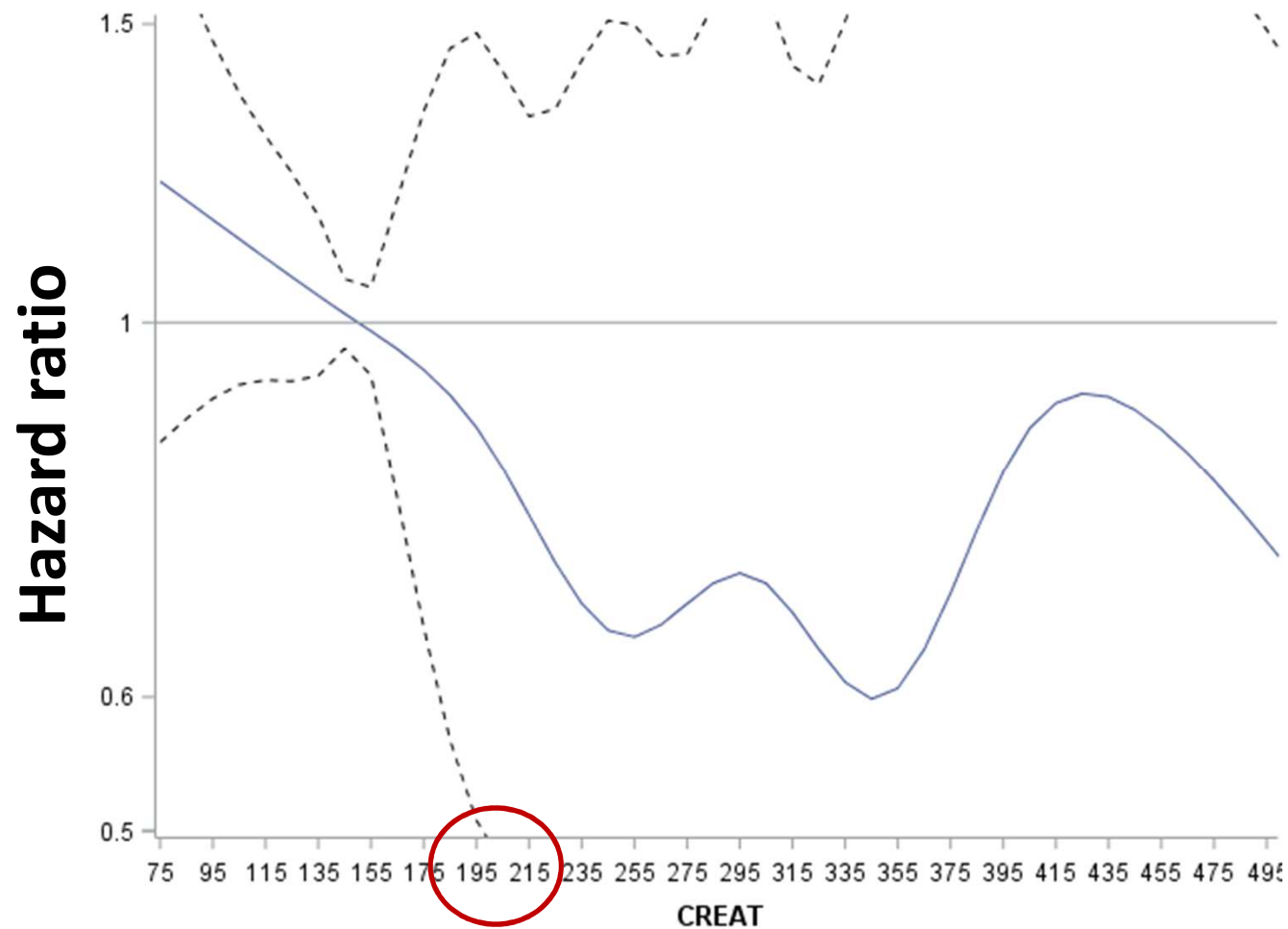
P > 0.2 pour les autres variables

Effet des anti-PR3



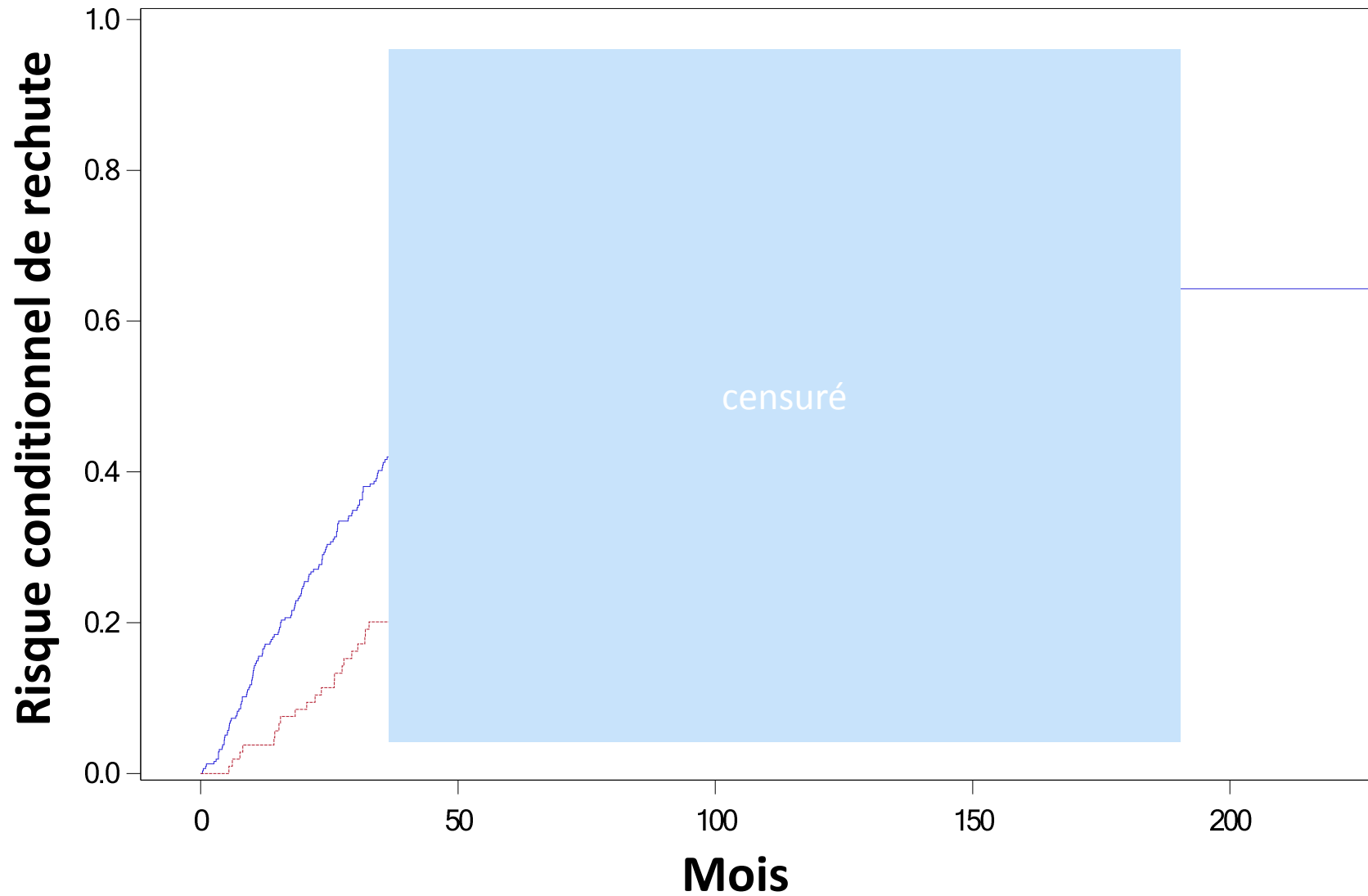
Effet de la créatininémie

Lissage par spline

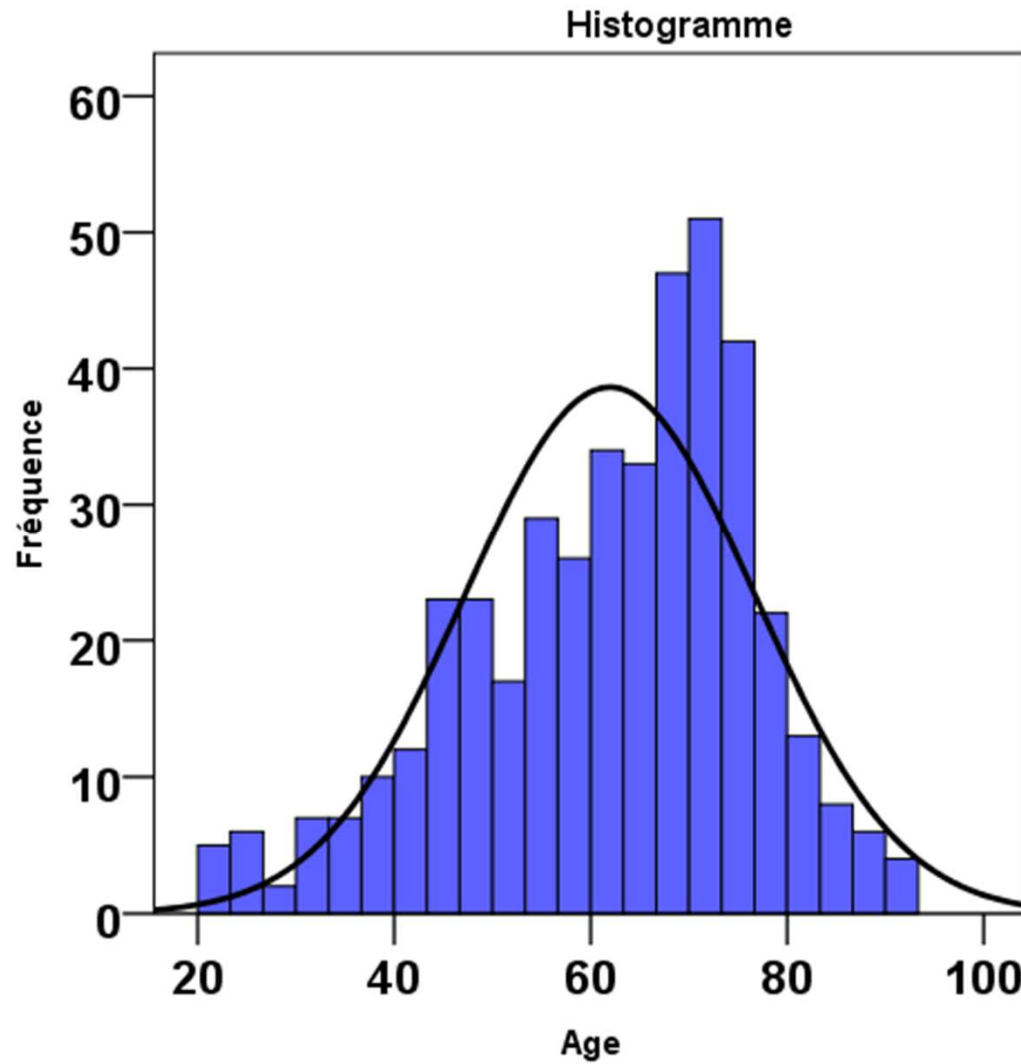


Le risque de rechute diminue au dessus de **200 $\mu\text{mol/L}$** de créatinémie au diagnostic

Effet de la créatininémie



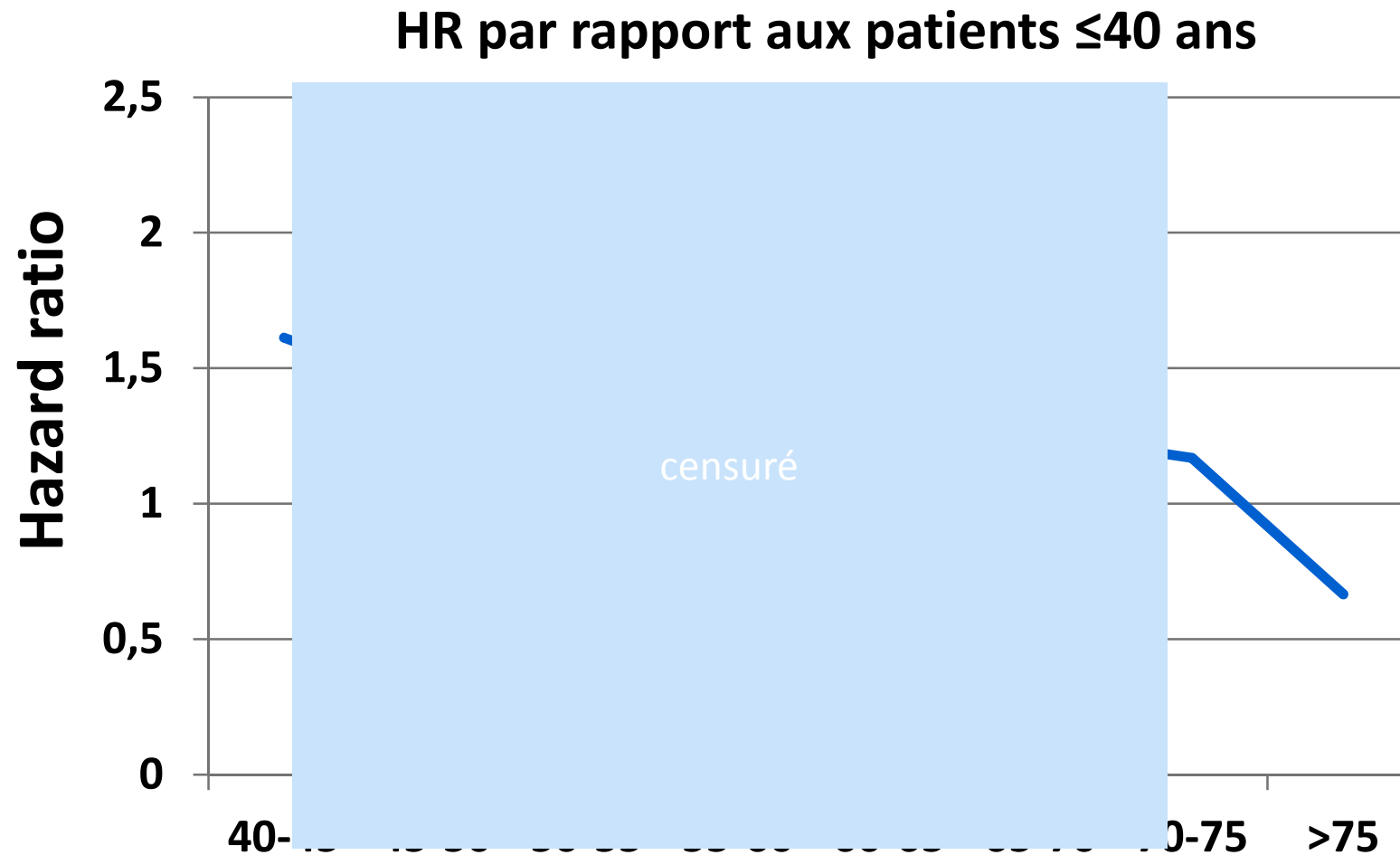
Effet de l'âge



Moyenne $\pm$ SD = 61.96 ± 14.6

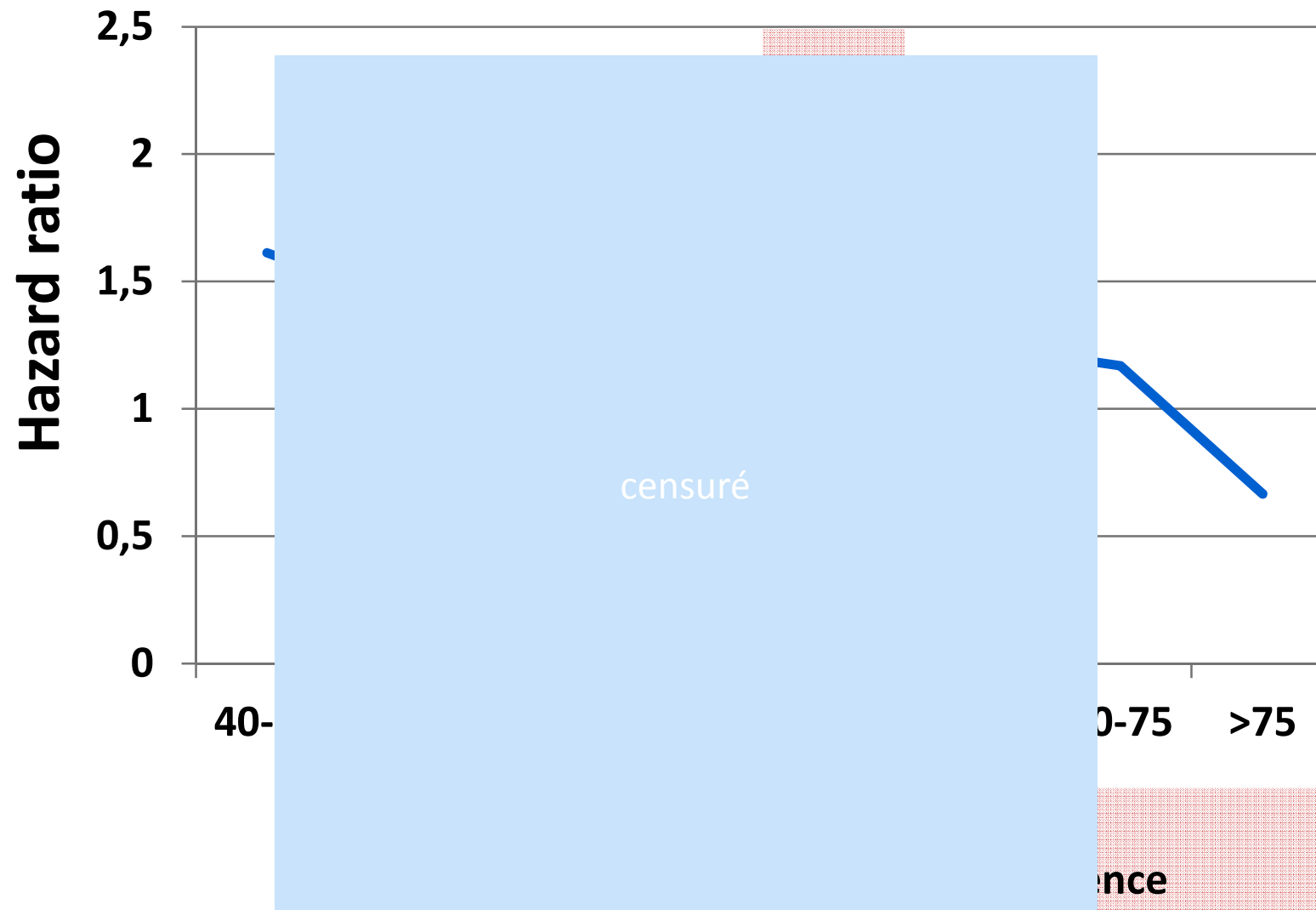
Médiane (IQR) = 64.86 (52.8-72.7)

Effet de l'âge



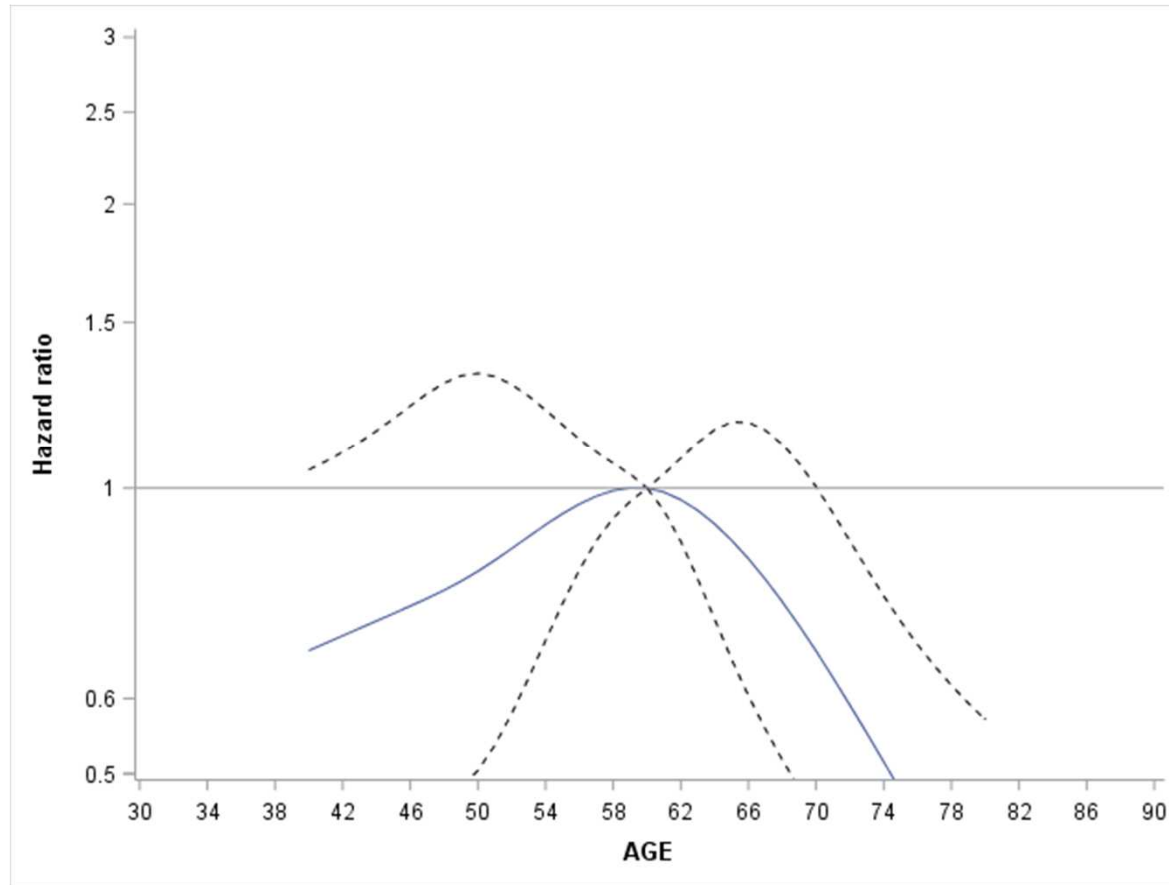
Effet de l'âge

HR par rapport aux patients ≤ 40 ans



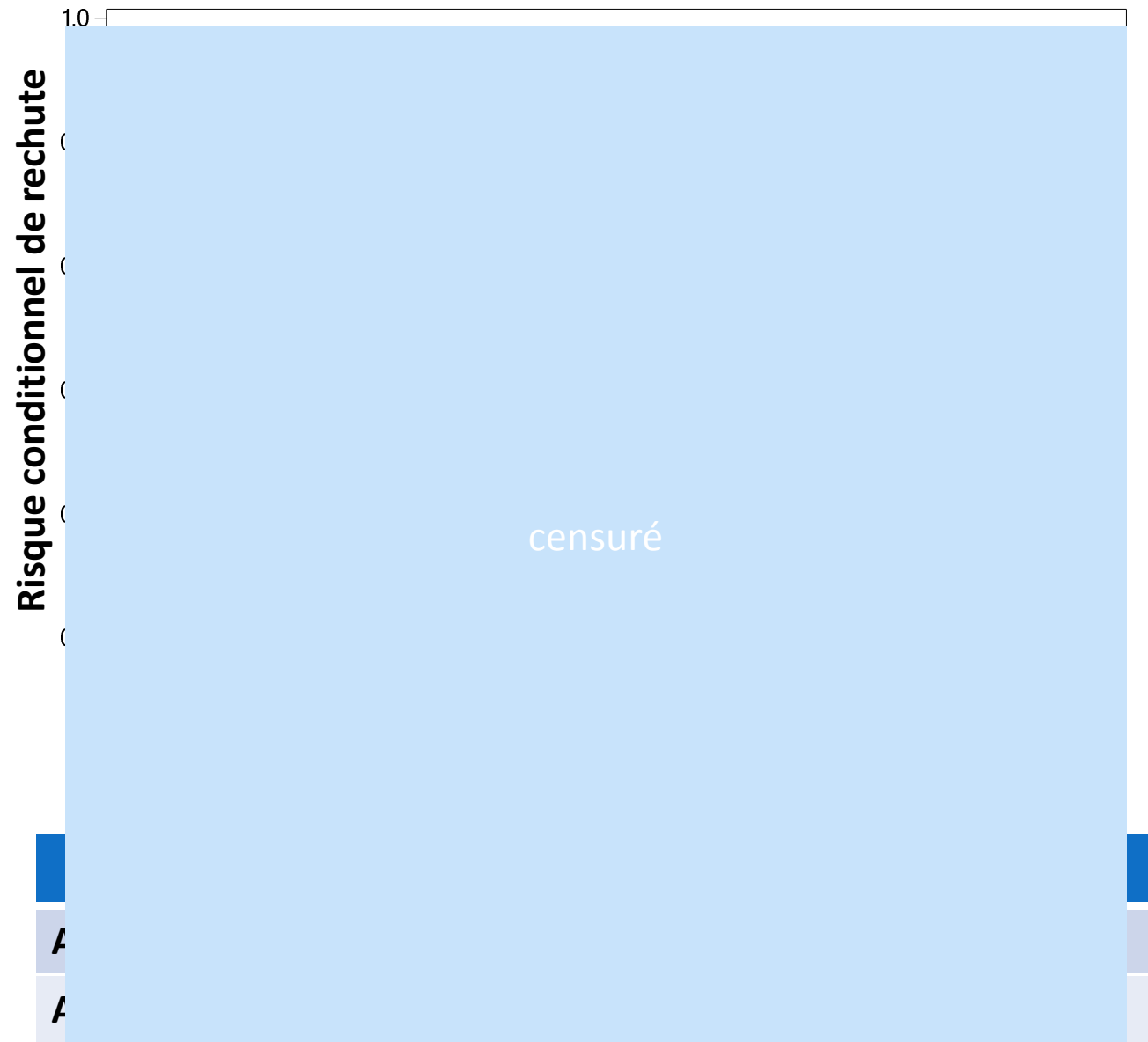
Effet de l'âge

Lissage par spline



censuré

Effet de l'âge



Modèle multivarié

Fine Gray ajusté sur le bras de ttt
Procédure backward

	Multivarié	
	<i>Hazard ratio</i>	<i>P</i>
Age >65 ans	censuré	
Age ≤60 ans		
MPA (vs. GPA)		
Péricardite		
Nodules pulmonaires		
Signes ophtalmologiques		
Créatinine >200μmol/L		
Anti-MPO		
Anti-PR3		

Résultats : score prédictif de rechute

Pondération en fonction des coefficients estimés par le modèle de Fine Gray

Sc

A

C

A

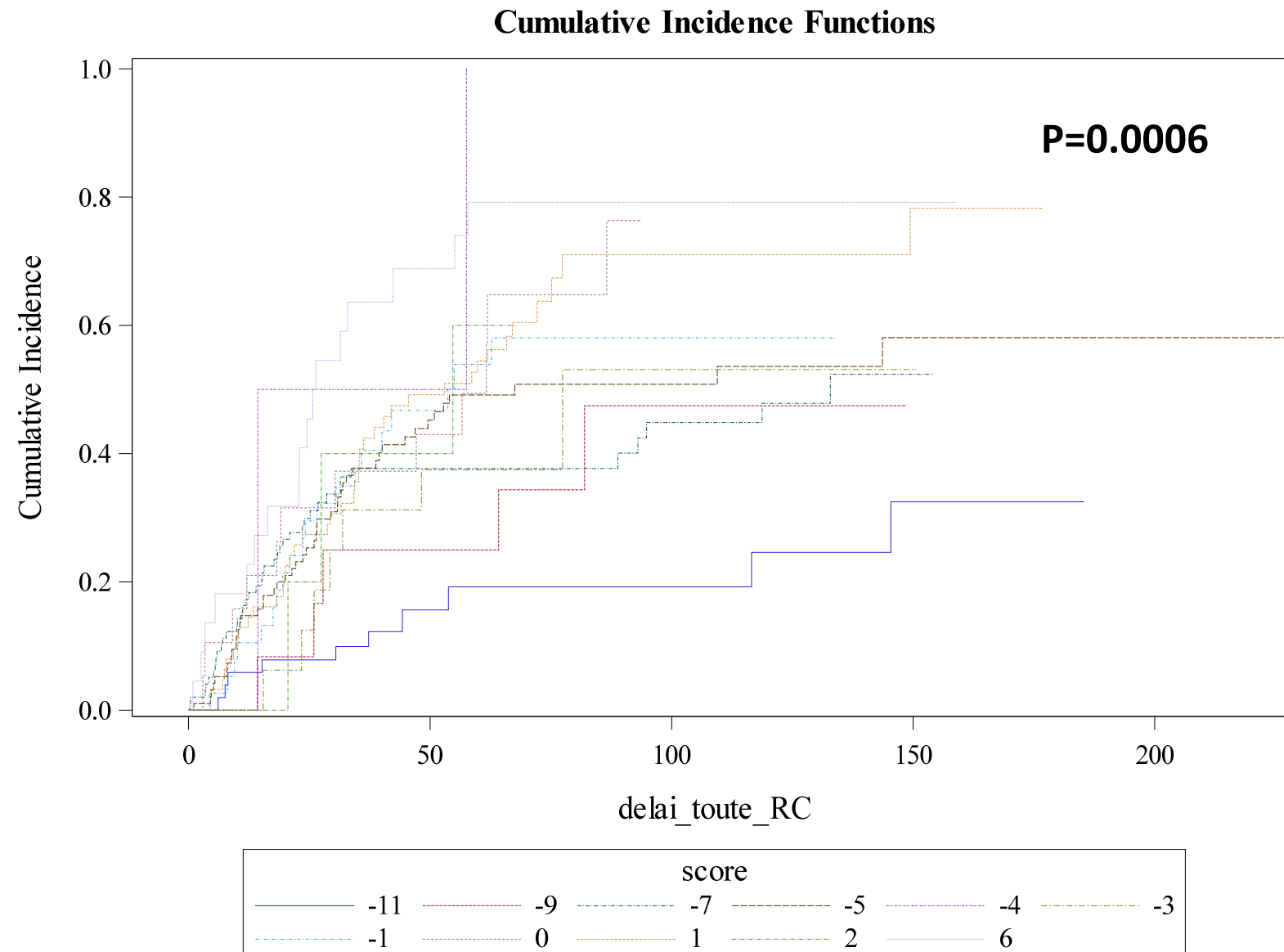
A

C

Sc

censuré

Résultats : score prédictif de rechute



Résultats : score prédictif de rechute

Pondération en fonction des coefficients estimés par le modèle de *Fine Gray*

Sc

2

A

C

A

C

Sc

censuré

Score de rechute

Score	Profil clinico-biologique
0	censuré
1	
2	
3	

Score de rechute

Score	Profil clinico-biologique	Score complexe
0	censuré	
1		
2		
3		

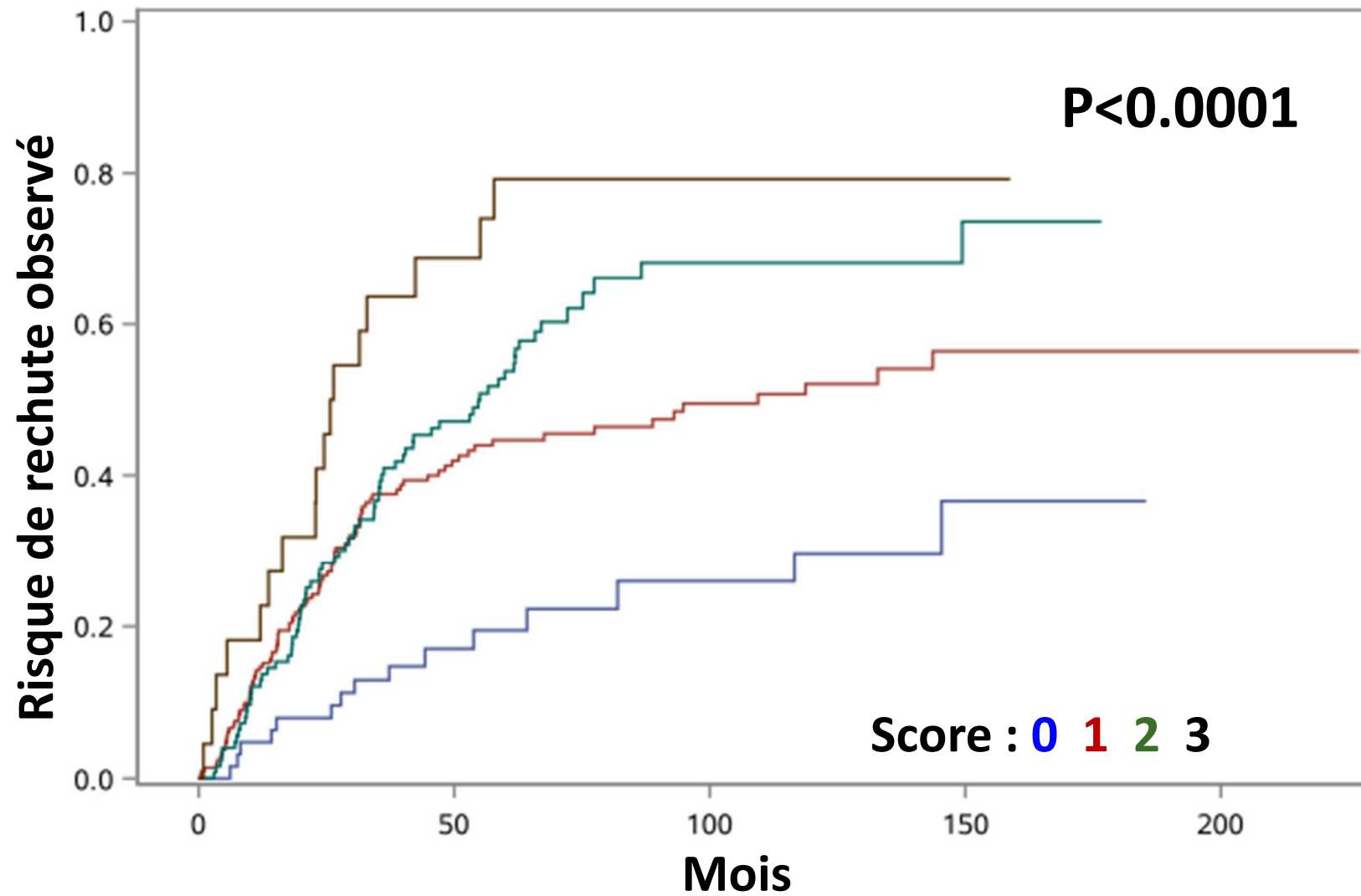
Score de rechute

Le score varie de 0 (risque faible) à +3 (risque fort)

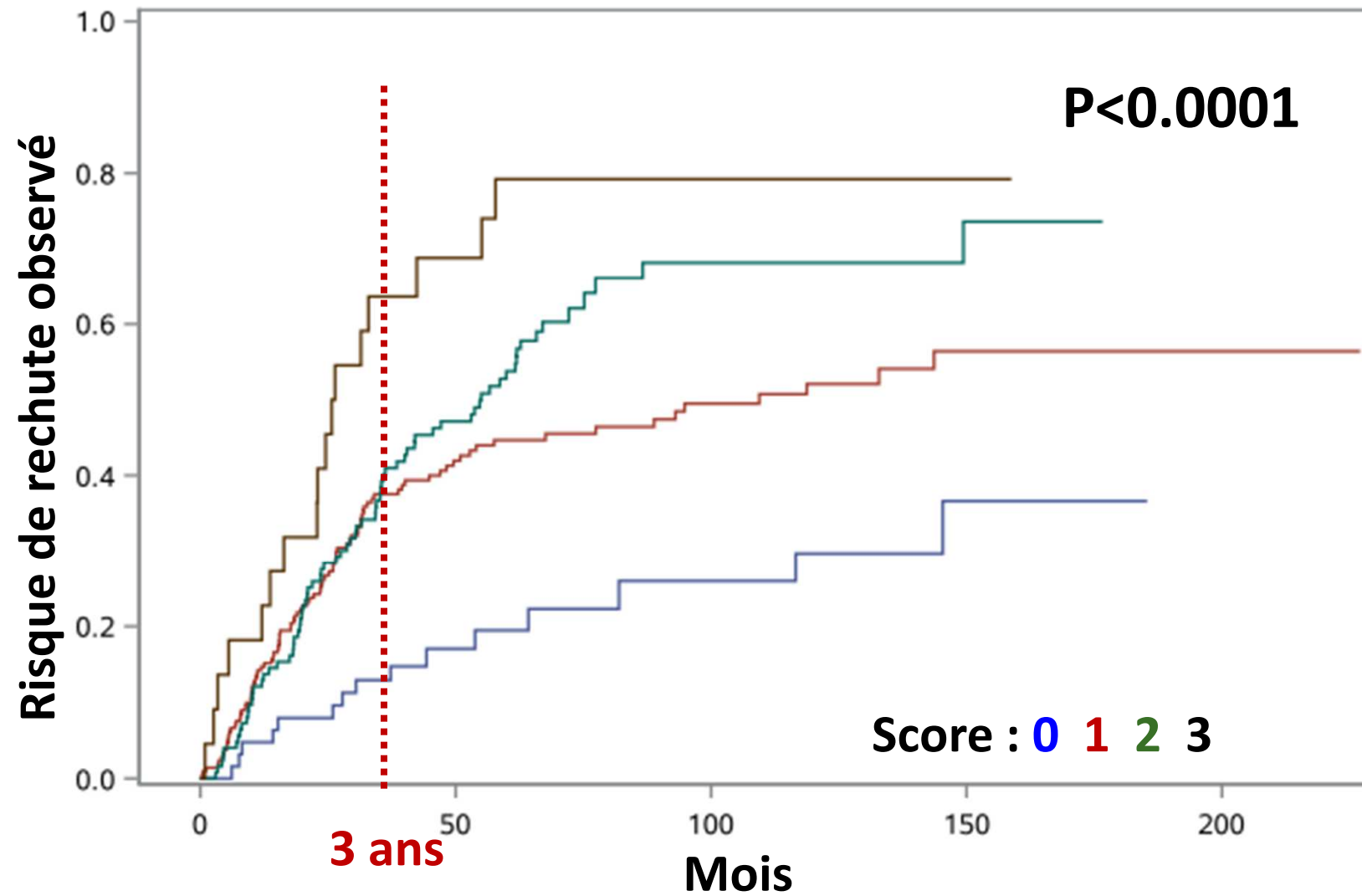
Risque de rechute à 3, 5 et 7 ans en fonction du score

	Nb de patients	3 ans	5 ans	7 ans
Score = 0	censuré			
Score = 1				
Score = 2				
Score = 3				

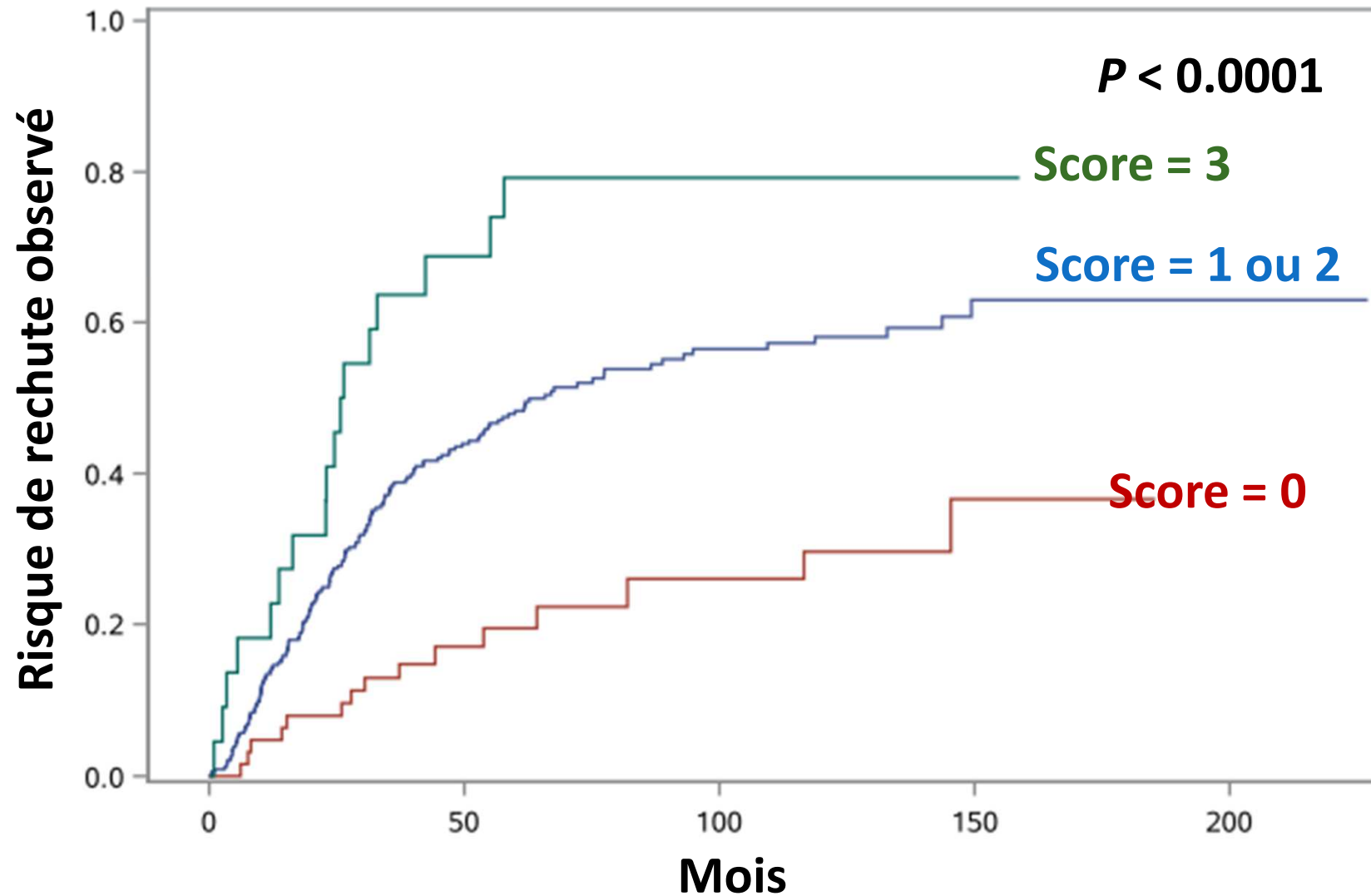
Score de rechute



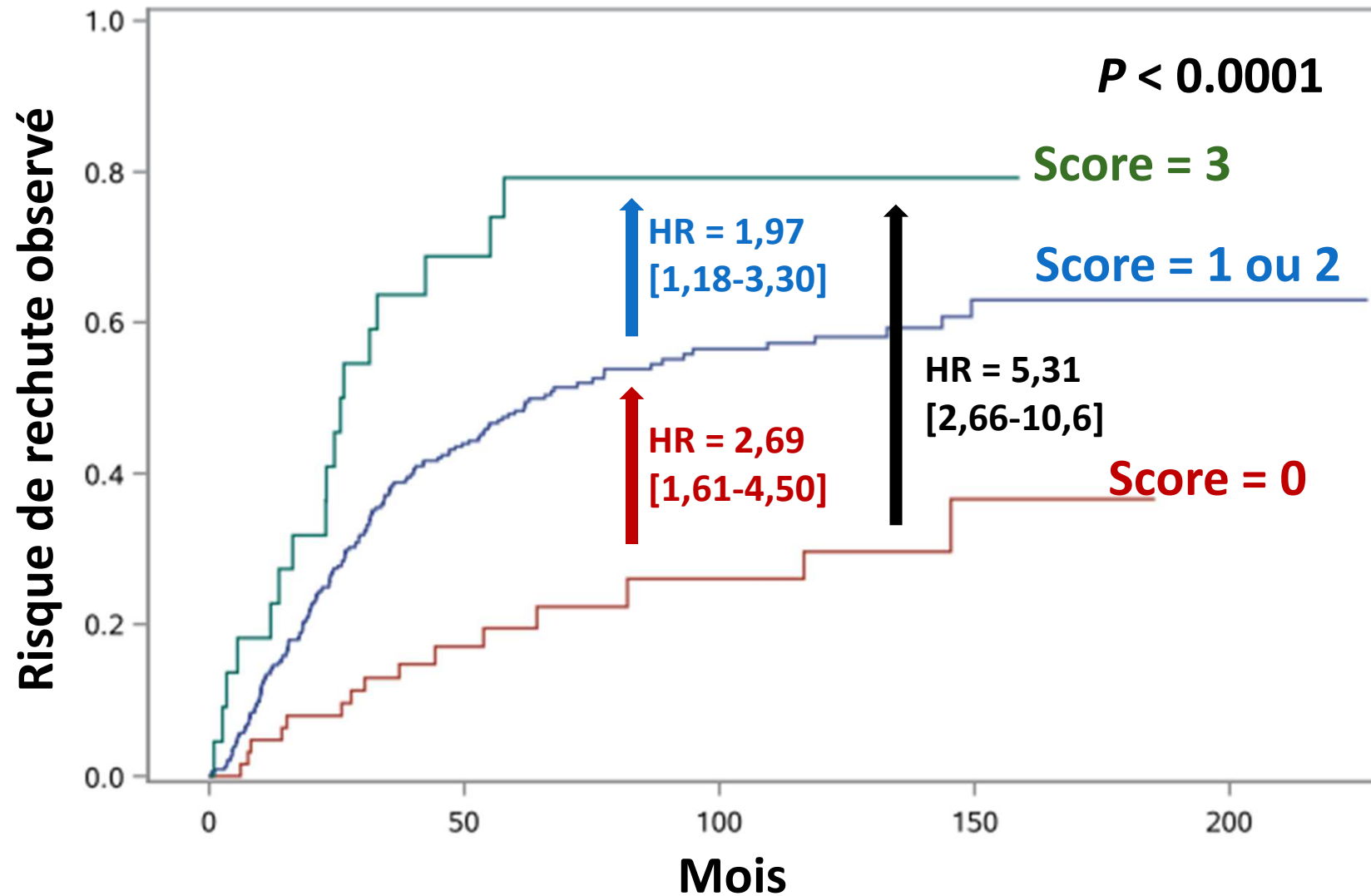
Score de rechute



Score de rechute



Score de rechute



CONCLUSION

Risque de rechute au cours de la GPA et de la MPA :

censuré

REMERCIEMENTS

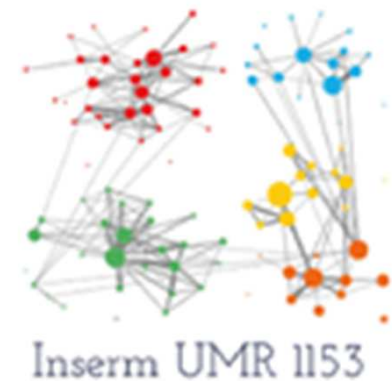


www.vascularites.org

Membres du GFEV Patients

CRESS-UMR1153

Pr P. Ravaud
E. Perrodeau
G. Baron



CIC de Dijon

Pr C. Biquet
Dr H. Devilliers
A. Bourredjem

